

NOVEL 2-(N-CYANOIMINO)THIAZOLIDIN-4-ONE DERIVATIVES

ent Number: WO0136402

Publication date: 2001-05-25

Inventor(s): OHDE HIRONORI (JP); UEGAKI YUKO (JP); YASUSA TAKUYA (JP); ANDO TAKASHI (JP); WATANABE MAYUMI (JP); YONEDA FUMIO (JP)

Applicant(s): OHDE HIRONORI (JP); UEGAKI YUKO (JP); YASUSA TAKUYA (JP); ANDO TAKASHI (JP); WATANABE MAYUMI (JP); YONEDA FUMIO (JP); FUJIMOTO BROTHERS CO LTD (JP)

Requested Patent: ☐ WO0136402

Application Number: WO1999JP06352 19991112

Priority Number (s): WO1999JP06352 19991112; JP19980232216 19980714

IPC Classification: C07D277/38; C07D277/64; C07D277/66; C07D277/68; C07D277/70; C07D277/82; C07D417/10; C07D417/12; A61K31/425; A61K31/427; A61K31/428; A61K31/4439; A61P3/06; A61P43/00

EC Classification: C07D277/54, C07D277/64, C07D277/74, C07D417/12, C07D277/20C

Equivalents: ☒ JP2000026438

Cited Documents: EP0697410; JP8092249; JP8157461; JP2000026438

Abstract

Novel 2-(N-cyanoimino)thiazolidin-4-one derivatives represented by general formula (I), which exhibit excellent cholesterol-lowering and triglyceride-lowering activities and are useful in the prevention or treatment of hyperlipidemia and diseases resulting therefrom.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 5 月 25 日 (25.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/36402 A1

(51) 国際特許分類: C07D 277/38,
277/64, 277/66, 277/68, 277/70, 277/82, 417/10, 417/12,
A61K 31/425, 31/427, 31/428, 31/4439, A61P 3/06, 43/00

(74) 共通の代表者: 株式会社 フジモト・ブラザーズ
(FUJIMOTO BROTHERS CO., LTD.); 〒580-0011 大
阪府松原市西大塚1丁目3番40号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP99/06352

(22) 国際出願日: 1999 年 11 月 12 日 (12.11.1999)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会
社 フジモト・ブラザーズ (FUJIMOTO BROTHERS
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒580-0011 大阪府松原市西大塚1
丁目3番40号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 米田文郎
(YONEDA, Fumio) [JP/JP]. 大出博功 (OHDE, Hi-
ronori) [JP/JP]. 渡部真由美 (WATANABE, Mayumi)
[JP/JP]. 安藤 敬 (ANDO, Takashi) [JP/JP]. 安佐拓哉
(YASUSA, Takuya) [JP/JP]. 上垣祐子 (UEGAKI, Yuko)
[JP/JP]; 〒580-0011 大阪府松原市西大塚1丁目3番40
号 藤本製薬株式会社・創薬研究所内 Osaka (JP).

添付公開書類:

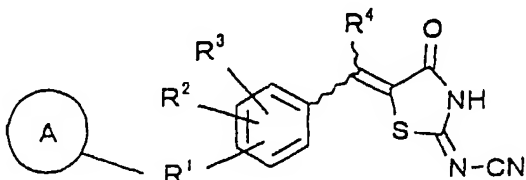
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL 2-(N-CYANOIMINO)THIAZOLIDIN-4-ONE DERIVATIVES

WO 01/36402 A1

(54) 発明の名称: 新規な 2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体



(I)

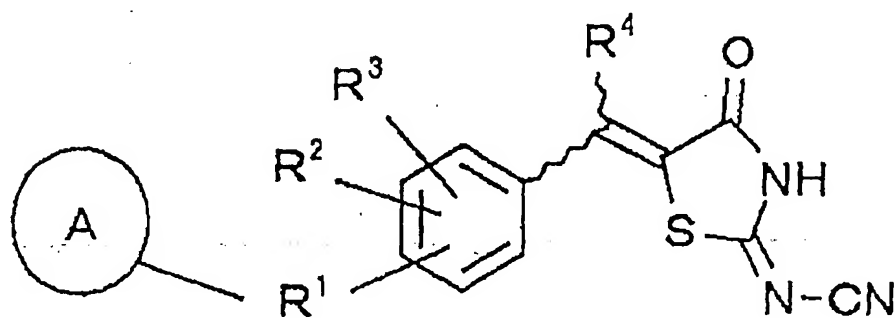
(57) Abstract: Novel 2-(N-cyanoimino)thiazo-
lidin-4-one derivatives represented by general formula
(I), which exhibit excellent cholesterol-lowering and
triglyceride-lowering activities and are useful in the
prevention or treatment of hyperlipidemia and diseases
resulting therefrom.

[続葉有]



(57) 要約:

一般式:



[式中、A環及び置換基R¹～R⁴は請求の範囲に記載の通り。]で表される、新規な2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体を提供する。これらは、優れたコレステロール低下作用及びトリグリセリド低下作用を有し、高脂血症及びそれに起因する疾病の予防または治療に有用である。

明細書

新規な 2 - (N - シアノイミノ) チアゾリジン - 4 - オン誘導体

技術分野

本発明は、優れたトリグリセライド低下作用及びコレステロール低下作用を有し、高脂血症及びそれに起因する疾病の予防又は治療に有用な新規な 2 - (N - シアノイミノ) チアゾリジン - 4 - オン誘導体並びにその薬理学的に許容しうる塩に関するものである。

背景技術

これまで多くの疫学調査により高コレステロール血症が冠動脈疾患の危険因子であることが明らかにされてきた。更に最近になって、高トリグリセライド血症も高コレステロール血症とは独立した危険因子であることが明らかになってきている（動脈硬化 25 巻（1・2）1-34頁（1997）- 高脂血症診療ガイドライン）。

従来、高トリグリセライド血症の第一選択薬としては、古くからデキストラン硫酸、ニコチン酸誘導体やフィブラート系と言われる薬剤が用いられ、中でもベザフィブラートがよく知られ、従来のフィブラート系薬剤に比べて、コレステロール低下作用も強力であることが知られている。また、高コレステロール血症においては、プラバスタチン、シンバスタチン等のスタチン系と称される HMG - C o A 還元酵素阻害薬が広く臨床に用いられている。

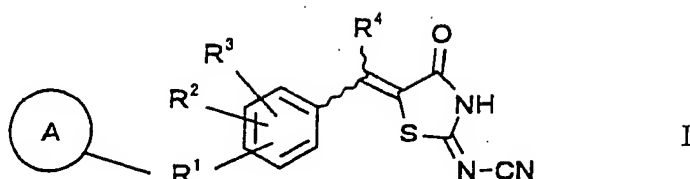
一般に、コレステロールのみが高値である場合、HMG - C o A 還元酵素阻害薬が用いられるが、コレステロール、トリグリセライドの両方が高値である場合、あるいは、一剤で効果が不十分な場合は、多剤を併用することになる。

本発明の目的は血中トリグリセライド、トリグリセライド及びコレステロールを低下させる、より強力な作用を有する新しい治療剤を提供することにある。

尚、本発明物質に一部類似している化合物として、トログリタゾン、ピオグリタゾンを初めとする血糖低下剤が開示されているが、何れもチアゾリジン - 2, 4 - ジオン誘導体であり、本発明化合物と構造が異なり、また作用においても、ピオグリタゾンが高コレステロール血症ウサギにおいて、総コレステロール、トリグリセライドに影響を及ぼさないことが示されていることから、全く別化合物と認識される（第28回日本動脈硬化学会総会抄録：No. 024 1996 年6 月、大阪）

発明の開示

本発明に従えば、一般式 I



〔式中、A環は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、R₅ O-基（ここでR₅は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）及びハロゲンで置換してもよいベンゼン環、縮合環または複素環を表し；R₁は単結合、酸素原子、硫黄原子、メチン、フェニル基で置換してもよい直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基、R₆-X（ここでR₆は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子を表す。）、X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、X-R₆-X（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、R₆-X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、-C(=O)-NR₇-或いは-NR₇-C(=O)-（ここでR₇は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表し；R₂、R₃は同一又は異なって水素原子、炭素数1～4のアルキル基、R₅ O-基（R₅は水素原子、炭素数1～4のアルキル基又はアラルキル基を表す。）又はハロゲン原子を表し；R₄は水素原子、炭素数1～4のアルキル基を表す。〕で示される2-（N-シアノイミノ）チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及び塩を有効成分として含有する高脂血症及びそれに起因する疾病の予防又は治療薬を提供せられる。

本発明者らは前記課題の達成のため鋭意研究を進めた結果、上記一般式 I で表される新規な化合物が、優れた血中トリグリセライド及びコレステロール低下作用を有することを見だし、本発明を完成させるに至った。

発明を実施するための最良の形態

ここで、塩としては、ナトリウム、カリウム、アンモニウム及び低毒性の有機アミン塩等が具体例として挙げられる。また、炭素数1～4のアルキル基は、メ

チル、エチル、*n*-プロピル及びイソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル基等が挙げられる。

炭素数1～4のアルキコキシ基は、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ及びイソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ基等が挙げられ、ハロゲンは、一般に、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

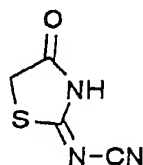
A環の具体例としては、ベンゼン、ベンゾジオキソール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、フルオレン、インダン、インドリン、ピリジン等が挙げられる。置換は任意の位置であってよい。

一般式Iで示される化合物のうち、特に好ましい化合物は次の通りである；

2-(*N*-シアノイミノ)-5-[(*E*)-4-スチリルベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[(*E*)-4-(α -メチルスチリル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[4-(ベンジロキシメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[(*E*)-4-(β -メチルスチリル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[4-(4-クロロフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-(4-フェニルチオベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[(*E*)-4-(2-フルオロスチリル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[4-(2,5-ジメチルフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-(4-フェネチルオキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[4-(2-フェニルプロポキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-(3-フェネチルオキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-(4-ベンジロキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(*N*-シアノイミノ)-5-[4-(5-クロロベンゾフラン-2-イル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、

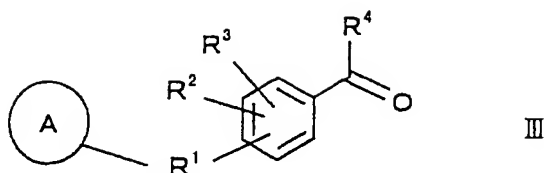
2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [(E) - 4 - (4-メトキシスチリル) ベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - (3-フェノキシベンジリデン) チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメトキシ) ベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [4 - (4-メチルベンジロキシ) ベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [4 - (4-クロロベンジロキシ) ベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [3-メトキシ - (E) - 4-スチリルベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - (2-フェネチルオキシベンジリデン) チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - (4-フェノキシベンジリデン) チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [3 - (ベンジロキシ) ベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [4 - (ベンジルチオ) ベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - (4-フェネチルベンジリデン) チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [4 - {2 - (4-クロロフェニル) エトキシ} ベンジリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [1 - { (E) - 4 - (4-メトキシスチリル) フェニル} エチリデン] チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - (4-ベンジロキシ-2, 5-ジメチルベンジリデン) チアゾリジン-4-オン、2 - (N-シアノイミノ) - 5 - [(E) - 3-スチリルベンジリデン] チアゾリジン-4-オン。

本発明の化合物はいずれも文献未記載の新規化合物であり、例えば下記の方法により製造せられる。すなわち、式Ⅱ、



Ⅱ

で示される 2 - (N-シアノイミノ) チアゾリジン-4-オンまたはその塩と、
式Ⅲ、



〔式中、A環は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、R₅ O-基（ここでR₅は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）及びハロゲンで置換してもよいベンゼン環、縮合環または複素環を表し；R₁は単結合、酸素原子、硫黄原子、メチン、フェニル基で置換してもよい直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基、R₆-X（ここでR₆は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子を表す。）、X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、X-R₆-X（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、R₆-X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、-C(=O)-NR₇-或いは-NR₇-C(=O)-（ここでR₇は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表し；R₂、R₃は同一又は異なって水素原子、炭素数1～4のアルキル基、R₅ O-基（R₅は水素原子、炭素数1～4のアルキル基又はアラルキル基を表す。）又はハロゲン原子を表し；R₄は水素原子、炭素数1～4のアルキル基を表す。〕で表されるアルデヒド或いはケトン化合物を、エタノール、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、トルエン、キシレンの如き溶媒中、または無溶媒で、酢酸アンモニウム存在下、室温～200℃、好ましくは70℃～150℃で、10分～10時間、通常20分～5時間混合攪拌することによって製造することが出来る。

尚、得られる化合物にはE体、Z体の2種の幾何異性体が存在するが、溶液中では光又は熱により交互に変換することが可能である。

本発明化合物は、血中トリグリセライド低下作用及びコレステロール低下作用を有し、高脂血症及びそれに起因する疾病の予防又は治療に有効な医薬として使用することができる。

本発明化合物及びその薬学的に許容される塩を上記医薬として用いる場合、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常担体、賦形剤、希釈剤、溶解補

助剤等と混合して、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤などの形態で経口的又は非経口的に投与するのが好ましい。

本発明化合物の投与量は患者の症状、年齢、体重等により、また、各々の化合物の活性の強さにより変わり得るが、通常、経口投与の場合、成人一日あたり10～400mg を1回又は数回にわけて投与するのが好ましい。

以下に、本発明について具体的に説明する。

実施例 1

2 - (N - シアノイミノ) - 5 - { (E) - 4 - スチリルベンジリデン } チアゾリジン - 4 - オンの製造

2 - (N - シアノイミノ) チアゾリジン - 4 - オンカリウム塩 4.48g(0.025モル)、トランス - 4 - スチルベンカルボキサルデヒド 5.47g(0.026モル, 1.05eq)、酢酸アンモニウム 2.02g(0.026モル, 1.05eq)、エタノール 100mlの混合液を2時間加熱還流した。放冷後、エーテルを加えてカリウム塩を濾取し、アセトン 50mlに懸濁させ、濃塩酸 5ml及び水 250mlを加えて、析出晶を濾取、乾燥した。得られた化合物の構造、収率、及び各種データを表 1 に示す。

実施例 2 ～ 6 1

実施例 1 と同様にして、表 1 の化合物を得た。

得られた化合物の構造、収率、及び各種データを表 1 に示す。

なお、表 1 中の注意書は次の通りである。

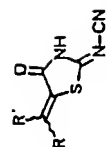
注 1 : 無溶媒、130℃、10分加熱した後、粗生成物のクロロホルム可溶部を取り、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単離した。

注 2 : 溶媒として n - ブタノールを用いた。

注 3 : E = エタノール、DMF = ジメチルホルムアミド、I = イソプロパノール、A = アセトン、M = メタノール、EA = 酢酸エチル、H = ヘキサン

注 4 : 溶媒 ; 10%Pyridine-d5/DMSO-d6

表1 2-(シアノイミノチアゾリジン)-4-オン誘導体

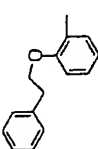
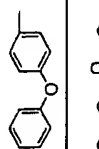
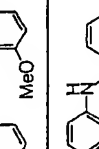
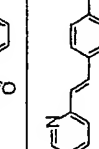
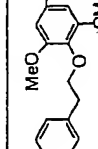
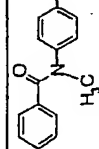
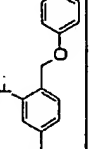
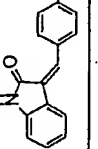
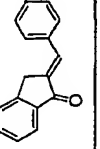



実施 例No.	性状	収率(%)	R	R'	融点(°C) (再結晶溶媒)	EI-MS(m/z)	IR(KBr, cm ⁻¹)	NMR(DMSO-d ₆ , δ, ppm)	分子式 (分子量)	元素分析(%)	Calcd. Found
1	黄色 結晶	88		H	265 (dec) (E-DMF)	331(M ⁺), 236, 202, 179	3015, 2920, 2740, 2185, 1725, 1580, 1505, 1490, 1340, 1290, 1170, 560, 540, 500	5.80-7.00(1H,br), 7.20- 8.10(11H,m), 7.88(1H,s)	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ (331.399)	H 3.95, C 68.86, N 12.68 H 4.15, C 68.94, N 12.40	
2	橙黄色 結晶	84		H	226-227.5 (E-DMF)	345(M ⁺), 258, 243, 162	3150, 3080, 2925, 2210, 1724, 1580, 1360, 1348, 1180, 742, 700, 588, 525	2.27(3H,br), 3.50-4.40(1H,br), 7.08(1H,br), 7.20-7.55(5H,m), 7.60-7.80(4H,m), 7.88(1H,s)	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ (345.426)	H 4.38, C 69.54, N 12.16 H 4.59, C 69.51, N 11.99	
3	淡黄色 結晶	90		H	170.5-171.5 (E-DMF)	349(M ⁺), 320, 258, 243, 230, 162, 147, 135, 115, 103, 91, 79, 77	3200, 3110, 2200, 1740, 1600, 1350, 1307, 1250, 1200, 1190, 1146, 830, 755, 562, 540	3.86(1H,br), 4.57(2H,s), 4.62(2H,s), 7.37(5H,s), 7.60(4H,s), 7.87(1H,s)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ (349.414)	H 4.33, C 65.31, N 12.03 H 4.64, C 65.54, N 11.70	
4	黄色 針状晶	66		H	236.5-237.5 (E-DMF)	345(M ⁺), 320, 249, 233, 205	2950, 2200, 1717, 1598, 1360, 1293, 1248, 1202, 1181, 763, 721, 700, 582, 542, 520	2.28(3H,s), 6.05(1H,br), 6.81(1H,s), 7.20-7.80(9H,m), 7.84(1H,s)	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ (345.426)	H 4.38, C 69.54, N 12.16 H 4.65, C 69.62, N 11.76	
5	黄色 結晶	78		H	212.5-213 (dec) (E-DMF)	363(M ⁺), 272, 268, 245, 176, 150, 121, 91, 65	3110, 3050, 2925, 2780, 2190, 1690, 1585, 1555, 1500, 1490, 1350, 1260, 1245, 1205, 1170, 1110, 820, 720, 535	1.50-2.37(2H,m), 2.37-2.91 (2H,m), 4.01(2H,t,J=6Hz), 7.05(2H,d,J=8.5Hz), 7.22(5H,s), 7.54(2H,d,J=8.5Hz), 7.76(1H,s)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ (363.441)	H 4.71, C 66.10, N 11.56 H 4.85, C 66.05, N 11.53	
6	黄褐色 針状晶	69		H	225-226.5 (dec) (E-DMF)	355(M ⁺), 262, 260, 149	3160, 3075, 2945, 2770, 2200, 1720, 1590, 1580, 1500, 1480, 1355, 1290, 1245, 1205, 1190, 1170, 1090, 1010, 830, 545, 490	6.40-8.00(1H,br), 7.13 (4H,dd,J=8.5Hz,9Hz), 7.49(2H,d,J=9Hz), 7.67 (2H,d,J=8.5Hz), 7.84(1H,s)	C ₁₇ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ (355.805)	H 2.83, C 57.39, N 11.81 H 3.13, C 57.44, N 11.54	
7	橙色 結晶	76		H	204.5-205.5 (dec) (E-DMF)	337(M ⁺), 242, 200, 197, 165	3125, 3040, 2930, 2750, 2200, 1730, 1700, 1615, 1600, 1580, 1545, 1490, 1470, 1405, 1355, 1320, 1300, 1185, 1080, 755, 715, 700	4.30-5.40(1H,br), 7.21(2H,d,J=9Hz), 7.40(5H,s), 7.50(2H,d,J=9Hz), 7.71(1H,s)	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ (337.427)	H 3.28, C 60.51, N 12.45 H 3.57, C 60.27, N 12.38	
8	黄色 結晶	91		H	271-272 (E-DMF)	349(M ⁺), 254	3050, 2960, 2800, 2200, 1700, 1580, 1357, 1296, 1211, 1177, 754, 550	3.93(1H,br), 7.20-7.84(10H,m), 7.87(1H,s)	C ₁₉ H ₁₂ FN ₃ O ₂ (349.388)	H 3.46, C 65.32, N 12.03 H 3.73, C 65.53, N 11.78	
9	黄褐色 板状晶	62		H	196-197.5 (E)	349(M ⁺), 254, 121, 149, 134, 221, 105, 79	3050, 2950, 2770, 2190, 1735, 1705, 1590, 1500, 1425, 1350, 1290, 1250, 1235, 1195, 1165, 1110, 830, 725	2.09, 2.27(each 3H,s), 6.30- 8.50(1H,br), 6.85(1H,s), 6.99 (1H,d,J=7Hz, 2H,d,J=8.5Hz), 7.24(1H,d,J=7Hz, 1H), 7.62 (1H,d,J=8.5Hz), 7.82(1H,s)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ (349.414)	H 4.33, C 65.31, N 12.03 H 4.50, C 64.91, N 11.66	
10	淡黄色 結晶	78		H	193-194 (dec) (E-DMF)	349(M ⁺), 150, 105, 79	3050, 2920, 2750, 2175, 1725, 1580, 1505, 1495, 1345, 1305, 1290, 1255, 1020, 535	3.08(2H,t,J=7Hz), 4.30 (2H,t,J=7Hz), 6.30-8.30(1H,br), 7.12(2H,d,J=8Hz), 7.33(5H,s), 7.60(2H,d,J=8Hz), 7.82(1H,s)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ (349.414)	H 4.33, C 65.31, N 12.03 H 4.45, C 65.27, N 11.93	

(続き)

実施例No.	性状	収率(%)	R	R'	融点(°C) (再結晶溶媒)	EI-MS(m/z)	IR(KBr, cm ⁻¹)	NMR(DMSO-d ₆ , δ, ppm)	分子式 (分子量)	元素分析(%)	Calcd. Found
11	淡黄色 結晶	66		H	190-191 (E-DMF)	363(M ⁺), 244, 210, 149	2940, 2210, 1730, 1600, 1517, 1360, 1268, 1180, 1019, 777, 742, 706, 561, 548	1.34(3H,d,J=6.6Hz), 3.00- 3.50(1H,m), 4.17(2H,d,J=6.6Hz), 5.10(1H,br), 7.09(2H,d,J=9Hz), 7.31(5H,s), 7.58(2H,d,J=9Hz), 7.80(1H,s)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S (363.441)	H 4.71, C 66.10, N 11.56 H 4.76, C 65.76, N 11.57	
12	淡黄色 結晶	80		H	172-173 (dec) (E-DMF)	349(M ⁺), 150, 105	3050, 3020, 2930, 2775, 2220, 1720, 1620, 1600, 1490, 1350, 1290, 1220, 1060, 1030, 990, 780, 750, 730, 700, 525	3.05(2H,t,J=7Hz), 4.24(2H,t,J=7Hz), 6.85-7.60(9H,m), 7.82(1H,s)	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (349.414)	H 4.33, C 65.31, N 12.03 H 4.53, C 65.64, N 11.96	
13	黄褐色 結晶	60		H	230-231 (dec) (E-DMF)	335(M ⁺), 149, 121, 91	3130, 3070, 2960, 2790, 2215, 1710, 1600, 1590, 1510, 1365, 1260, 1240, 1210, 1180, 985, 840, 765, 730, 595, 510	3.80-4.90(1H,br), 5.19(2H,s), 7.18(2H,d,J=9Hz), 7.42(5H,s), 7.60(2H,d,J=9Hz), 7.81(1H,s)	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (335.387)	H 3.90, C 64.46, N 12.53 H 4.20, C 64.52, N 12.20	
14	黄色 針状結晶	56		H	265 (dec) (DMF)	379(M ⁺), 286, 284	3050, 2930, 2750, 2195, 1715, 1595, 1495, 1445, 1415, 1350, 1330, 1290, 1260, 1240, 1165, 1060, 1035, 800, 720, 560, 540	7.33(1H,dd,J=9Hz,2.5Hz), 7.46-7.83(6H,m), 8.03(2H,d,J=8Hz)	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S (379.827)	H 2.65, C 60.09, N 11.06 H 3.06, C 60.51, N 10.91	
15	濃黄色 結晶	quant.		H	161-162 (E-DMF)	361(M ⁺), 266, 251, 234, 221, 189, 179, 165, 133, 105, 89, 77	3050, 2940, 2750, 2210, 1728, 1583, 1512, 1328, 1292, 1244, 1176, 1022, 969, 839, 800, 707, 633, 560, 542	3.81(3H,s), 6.87-7.90(11H,m) ^{註4}	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S · 1/2H ₂ O (370.433)	H 4.35, C 64.85, N 11.34 H 4.23, C 64.87, N 11.29	
16	淡褐色 結晶	93		H	202.5-203.5 (E-DMF)	321(M ⁺), 226, 197, 165	3025, 2920, 2750, 2200, 1733, 1630, 1600, 1485, 1340, 1285, 1260, 1220, 754, 720, 525	5.18(1H,br), 7.00-7.68(9H,m), 7.86(1H,s)	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ S (321.36)	H 3.45, C 63.54, N 13.08 H 3.72, C 63.61, N 12.80	
17	黄色 結晶	95		H	217-218 (dec) (E-DMF)	379(M ⁺), 245, 150, 135, 105, 77	3050, 2950, 2775, 2200, 1700, 1585, 1510, 1445, 1355, 1300, 1255, 1215, 1175, 1040, 1020, 985, 930, 830, 810, 730, 550	3.60-4.70(1H,br), 5.05(2H,s), 5.95(2H,s), 6.80-7.05(3H,m), 7.13(2H,d,J=9Hz), 7.58(2H,d,J=9Hz), 7.68(1H,s)	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₄ S (379.396)	H 3.45, C 60.15, N 11.08 H 3.74, C 59.82, N 10.96	
18	淡黄色 色結晶	84		H	248.5-249.5 (dec) (E-DMF)	349(M ⁺), 150, 105	3030, 2930, 2770, 2225, 2200, 1715, 1600, 1590, 1505, 1355, 1290, 1260, 1240, 1190, 1170, 990, 835, 800, 725, 555, 540, 480	2.31(3H,s), 4.60-6.20(1H,br), 5.13(2H,s), 7.00-7.47(6H,m), 7.60(2H,d,J=9Hz), 7.80(1H,s)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (349.414)	H 4.33, C 65.31, N 12.03 H 4.52, C 65.40, N 11.78	
19	棕色 結晶	54		H	220-221 (dec) (E-DMF)	359(M ⁺), 149, 127, 125, 105	3050, 2930, 2780, 2225, 1720, 1620, 1610, 1595, 1510, 1360, 1290, 1260, 1245, 1200, 1175, 1000, 850, 840, 820, 720, 540, 510	3.90-5.00(1H,br), 5.20(2H,s), 7.19(2H,d,J=9Hz), 7.48(4H,s), 7.63(2H,d,J=9Hz), 7.82(1H,s)	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S (369.832)	H 3.27, C 58.46, N 11.36 H 3.52, C 58.65, N 11.09	
20	赤色 結晶	89		H	250.5 (dec) (E-DMF)	361(M ⁺), 262, 234, 223, 206	3030, 2950, 2203, 1744, 1593, 1516, 1360, 1330, 1279, 1161, 1043, 970, 839, 763, 698, 637, 604, 555, 520 ^{註5}	3.92(3H,s), 4.22(1H,br), 7.09- 7.99(10H,m), 7.85(1H,s)	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (361.425)	H 4.18, C 66.47, N 11.63 H 4.35, C 66.71, N 11.35	

(続き)

実施 例No.	性状	収率(%)	R	R'	融点(°C) (再結晶溶媒)	EL-MS(m/z)	IR(KBr, cm ⁻¹)	NMR(DMSO-d ₆ , δ, ppm)	分子式 (分子量)	元素分析(%)	Calcd. Found
21	黄色 結晶	52		H	204-205.5 (dec) (E-DMF)	349(M ⁺), 178, 149, 105, 77	3010, 2910, 2760, 2200, 1725, 1620, 1610, 1590, 1480, 1445, 1345, 1290, 1280, 1230, 1180, 1150, 750, 720, 690, 520	3.05(2H,t,J=6.5Hz), 4.25(2H,t,J=6.5Hz), 6.85- 7.60(9H,m), 8.01(1H,s)	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ S (349.414)	H 4.33, C 65.31, N 12.03 H 4.48, C 65.34, N 12.09	
22	淡黄色 結晶	84		H	218-219 (dec) (E-DMF)	321(M ⁺), 226, 197, 149, 121, 77	3500-2700, 2200, 1730, 1580, 1505, 1490, 1360, 1295, 1260, 1200, 1170, 745, 530, 480	4.00-4.80(1H,br), 7.00-7.53(7H,m), 7.66(2H,d,J=9Hz), 7.84(1H,s)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ S (321.36)	H 3.45, C 63.53, N 13.08 H 3.79, C 63.68, N 12.93	
23	黄棕色 結晶	84		H	195-195.5 (E-DMF)	379(M ⁺), 274, 180, 105, 79	3050, 2950, 2790, 2195, 1720, 1700, 1590, 1580, 1510, 1435, 1340, 1270, 1250, 1220, 1170, 1145, 1020, 720, 545, 485	3.06(2H,t,J=7Hz), 3.83(3H,s), 4.22(2H,t,J=7Hz), 6.95- 7.50(8H,m), 7.77(1H,s)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S (379.44)	H 4.52, C 63.31, N 11.07 H 4.73, C 63.64, N 11.00	
24	淡黄色 結晶	59		H	275 (dec) (E-DMF)	348(M ⁺), 256, 161, 133, 91	3050, 2950, 2770, 2190, 1735, 1650, 1595, 1530, 1500, 1440, 1345, 1320, 1295, 1240, 1180, 770, 720, 690, 585, 565, 540	4.15-5.40(2H,br), 6.95- 7.62(3H,m), 7.62-8.30(7H,m)	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₂ S (348.386)	H 3.47, C 62.06, N 16.08 H 3.71, C 62.11, N 15.92	
25	黄色 結晶	79		H	295-296 (dec) (DMF)	331[(M-1) ⁺], 236, 204, 158, 113, 79, 51	3050, 2925, 2900-2300, 2175, 1730, 1640, 1610, 1510, 1470, 1425, 1320, 1300, 1270, 1250, 1210, 1175, 980, 820, 600, 545	7.30-8.90(m)	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O · 1/3H ₂ O (338.392)	H 3.77, C 63.89, N 16.56 H 4.03, C 63.70, N 16.32	
26	黄色 結晶	65		H	194-195 (E)	405(M ⁺), 305, 210, 105, 79	3050, 2940, 2830, 2760, 2195, 1730, 1700, 1600, 1500, 1450, 1420, 1320, 1240, 1185, 1155, 1130, 990, 730, 700, 560, 545, 530	2.97(2H,t,J=7Hz), 3.81(6H,s), 4.18(2H,t,J=7Hz), 6.90(2H,s), 7.10-7.40(5H,m), 7.80(1H,s)	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S (409.466)	H 4.68, C 61.60, N 10.26 H 4.75, C 61.64, N 10.19	
27	棕色 板状晶	79		H	202.5-203.5 (dec) (E)	362(M ⁺), 105, 77	3050, 2935, 2755, 2195, 1730, 1600, 1515, 1350, 1300, 1290(sh), 1245, 1180, 1105, 720	3.42(3H,s), 5.50-6.40(1H,br), 7.28(1H,s), 7.30(2H,d,J=8Hz), 7.54(2H,d,J=8Hz), 7.78(1H,s)	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₂ S · 1/2C ₂ H ₅ OH (385.448)	H 4.45, C 62.32, N 14.54 H 4.56, C 62.19, N 14.16	
28	淡棕色 結晶	95		H	270-271 (E-DMF)	433[(M+2) ⁺], 431(M ⁺), 189, 187, 149, 107	3050, 2940, 2800, 2230, 1720, 1635, 1618, 1600, 1520, 1361, 1298, 1273, 1255, 1180, 1002, 897, 852, 840, 540	3.62(1H,br), 5.22(2H,s), 7.23(2H,d,J=8Hz), 7.42- 7.78(5H,m), 7.83(1H,s)	C ₁₈ H ₁₁ BrFN ₃ O ₂ S (432.273)	H 2.56, C 50.01, N 9.72 H 2.87, C 50.22, N 9.68	
29	棕色 結晶	65		H	>300 (E-DMF)	372(M ⁺), 277	3320, 3050, 2940, 2750, 2190, 1720, 1690, 1640, 1590, 1465, 1380, 1345, 1330, 1290, 1245, 1190, 1100, 795, 760, 725, 600, 525		C ₂₀ H ₁₂ N ₄ O ₂ S · 1/2C ₂ H ₅ NO (408.956)	H 3.82, C 63.15, N 15.41 H 4.12, C 62.96, N 15.40	
30	淡黄色 結晶	68		H	>300 (DMF)	371(M ⁺), 276, 247, 213, 139, 114, 89	3050, 2930, 2770, 2190, 1730, 1690, 1610, 1590, 1505, 1415, 1345, 1325, 1290, 1265, 1240, 1195, 1180, 1090, 735, 720, 600, 540		C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S (371.42)	H 3.53, C 67.91, N 11.31 H 3.88, C 68.11, N 11.12	

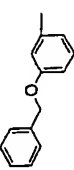

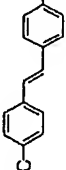
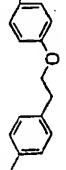
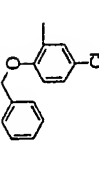

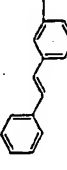
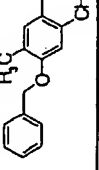
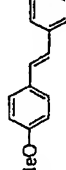
(続々)

実施例	性状	収率(%)	R	R'	融点(°C) (再結晶溶媒系)	EL-MS(m/z)	IR(KBr, cm ⁻¹)	NMR(DMSO-d ₆ , δ, ppm)	分子式 (分子量)	元素分析(%)	Calcd. Found
31	黄色 結晶	79		H	>300 (DMF)	388(M ⁺), 294, 292, 260, 249, 236, 163, 149, 77	3050, 3020, 2950, 2750, 2190, 1725, 1595, 1510, 1415, 1350, 1320, 1290, 1240, 1190, 1175, 760, 720, 565, 550	7.40-8.50(m)	C ₂₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ·1/3C ₃ H ₇ NO (412.84)	H 3.50, C 61.10, N 14.70 H 3.71, C 61.02, N 14.57	
32	淡黄色 結晶	70		H	144-145.5 (EA-H)	363(M ⁺), 244, 210, 149	2960, 2930, 2200, 1730, 1598, 1507, 1357, 1259, 1177, 1000, 978, 829, 705, 523	0.90(3H,t,J=7.2Hz), 1.61- 2.10(2H,m), 4.40(1H,br), 5.35(1H,t,J=6.2Hz), 7.05(2H,d,J=8.4Hz), 7.33(5H,s), 7.50(2H,d,J=8.4Hz), 8.73(1H,s)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S (363.441)	H 4.71, C 66.10, N 11.56 H 4.89, C 66.00, N 11.38	
33	黄色 結晶	94		H	238.5-240 (E-DMF)	335(M ⁺), 250, 240, 173, 147	3040, 2945, 2770, 2205, 1730, 1603, 1498, 1358, 1338, 1300, 1250, 1180, 810, 753, 514	5.19(2H,s), 5.53(1H,br), 6.94- 7.53(5H,m), 7.63(4H,s), 7.66(1H,s)	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₂ S (335.387)	H 3.91, C 64.46, N 12.53 H 4.07, C 64.44, N 12.17	
34	淡黄色 結晶	93		H	253.5-255 (E-DMF)	305(M ⁺), 210	3045, 2950, 2750, 2200, 1737, 1595, 1490, 1339, 1179, 770, 640, 560, 547	4.32(1H,br), 7.33-7.95(9H,m), 7.91(1H,s)	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ S (305.361)	H 3.63, C 66.87, N 13.76 C 66.93, H 3.96, N 13.70	
35	棕色 結晶	82		H	240 (dec) (E-A)	373(M ⁺), 358, 278, 263, 230, 202, 129, 91, 68	3020, 2955, 2760, 2200, 1730, 1585, 1510, 1340, 1295, 1245, 1190, 1170, 830, 555	1.20(6H,d,J=7Hz), 2.92(1H, septet), 3.60-4.50(1H,br), 7.15-7.90(11H,m)	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ S (373.48)	H 5.13, C 70.75, N 11.25 H 5.29, C 70.81, N 11.21	
36	淡黄色 結晶	85		H	219.5-220.5 (dec) (E-DMF)	361(M ⁺), 150, 117, 91	3100, 3050, 2950, 2780, 2195, 1710, 1590, 1580, 1560, 1510, 1360, 1250, 1205, 1175, 1000, 970, 835, 730, 550	3.50-5.00(1H,br), 4.83(2H,d, J=5Hz), 6.45-6.80(2H,m), 7.18(2H, d,J=9Hz), 6.90-7.80(5H,m), 7.63 (2H,d,J=9Hz, 6-H), 7.82(1H,s)	C ₂₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (361.425)	H 4.19, C 66.50, N 11.63 H 4.40, C 66.46, N 11.41	
37	黄色 結晶	37		H	161.5-162.5 (E)	468(M ⁺), 364, 267, 105, 77	3050, 3005, 2930, 2750, 2190, 1720, 1590, 1500, 1460, 1345, 1300, 1270, 1250, 1210, 1165, 1135, 1010, 745, 715, 690	3.04(4H,t,J=6.5Hz), 4.00- 4.45(4H,m), 6.90-7.60(13H,m), 7.78(1H,s)	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S (469.565)	H 4.94, C 69.06, N 8.95 H 5.09, C 69.02, N 8.64	
38	橙黄色 結晶	73		H	189.5-190.5 (dec) (M)	365(M ⁺), 166, 105, 79	3050, 2930, 2770, 2200, 1720(gh), 1710, 1595, 1505, 1455, 1360, 1280, 1250, 1210, 1170, 1135, 1010, 720, 700, 510	3.09(2H,t,J=7Hz), 4.27(2H,t,J=7Hz), 6.90- 7.55(8H,m), 7.71(1H,s)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (365.413)	H 4.14, C 62.45, N 11.50 H 4.30, C 62.16, N 11.13	
39	黄棕色 結晶	57		H	297 (dec) (E-DMF)	348(M ⁺), 197, 148, 105	3060, 2950, 2930, 2770, 2195, 1720, 1705, 1655, 1590, 1510, 1485, 1415, 1350, 1320, 1295, 1240, 1185, 710, 630, 610, 535	7.40-8.20(m)	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₂ S (348.386)	H 3.47, C 62.06, N 16.08 H 3.74, C 62.12, N 15.86	
40	棕色 結晶	55		H	257-259 (dec) (E-DMF)	405(M ⁺), 310, 253, 165	3050, 2950, 2760, 2200, 1715, 1595, 1445, 1350, 1290, 1240, 1190, 1170, 775, 730, 610, 540	3.50-4.35(1H,br), 6.95- 8.15(14H,m)	C ₂₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ·C ₂ H ₅ OH (451.55)	H 4.69, C 71.82, N 9.31 H 4.80, C 72.12, N 9.18	
41	黄色 結晶	80		H	225-226.5 (dec) (E-DMF)	365(M ⁺), 270, 245, 176, 150, 121, 93, 77	3120, 3060, 2945, 2780, 2190, 1710, 1600, 1505, 1485, 1450, 1360, 1260, 1250, 1230, 1200, 1170, 1065, 955, 830, 760, 725, 540	4.37(4H,br), 6.80-7.47(7H,m), 7.47-7.75(3H,m) 註*	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (365.413)	H 4.14, C 62.45, N 11.50 H 4.32, C 62.39, N 11.44	

(続き)

実施例No.	性状	収率(%)	R	R'	融点(°C) (再結晶溶媒)	EI-MS(m/z)	IR(KBr, cm ⁻¹)	NMR(DMSO-d ₆ , δ, ppm)	分子式 (分子量)	元素分析(%) Calcd. Found
42	棕色結晶	76		H	273-275 (dec) (E-DMF)	361(M ⁺), 189, 177, 165, 147	3045, 2975, 2210, 1710, 1600, 1512, 1365, 1282, 1252, 1219, 1199, 1036, 970, 823, 730, 540	3.93(3H,s), 5.25(1H,br), 7.11-7.92(10H,m), 7.93(1H,s)	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (361.425)	H 4.18, C 66.47, N 11.63 H 4.44, C 66.43, N 11.27
43	黄色結晶	76		H	206-207 (dec) (E)	365(M ⁺), 166, 105, 79	3050, 2940, 2760, 2195, 1705, 1570, 1510, 1350, 1300, 1285, 1220, 1190, 1125, 720, 695	3.10(2H,s,J=7Hz), 4.27(2H,t,J=7Hz), 6.90-7.60(8H,m), 7.79(1H,s)	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ S (365.413)	H 4.14, C 62.45, N 11.50 H 4.28, C 62.26, N 11.33
44	褐色結晶	49		H	198-200 (E-DMF)	359(M ⁺), 344, 330, 283, 264, 249, 216, 188, 147, 129, 116, 114, 91	3050, 2955, 2760, 2200, 1733, 1597, 1350, 1297, 1223, 1190, 700	1.01(3H,t,J=7Hz), 2.52(2H,m), 4.19(1H,br), 6.54(1H,s), 6.92-7.69(9H,m), 7.73(1H,s)	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S (359.453)	H 4.77, C 70.17, N 11.69 H 4.96, C 70.15, N 11.52
45	黄色結晶	85		H	242-243 (E-DMF)	305(M ⁺), 304, 210, 165	3130, 3060, 2980, 2200, 1703, 1604, 1594, 1353, 1240, 760, 720, 700, 542	5.43(1H,br), 7.38-7.93(9H,m), 7.96(1H,s)	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ S (305.361)	H 3.63, C 66.87, N 13.76 H 3.99, C 66.96, N 13.49
46	赤褐色結晶	55		H	183.5-185 (E-DMF)	379(M ⁺), 289, 273, 244, 178, 147, 91	3080, 2955, 2205, 1735, 1597, 1502, 1363, 1274, 1205, 1140, 1110, 1037, 742, 560, 493	3.87(3H,s), 4.56(2H,s), 4.62(2H,s), 7.04-7.71(8H,m), 7.80(1H,s)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S (379.44)	H 4.52, C 63.31, N 11.07 H 4.64, C 63.20, N 10.79
47	黄色結晶	62		H	238-239 (E-DMF)	407(M ⁺), 312, 235, 203	3050, 2200, 1736, 1600, 1500, 1343, 1330, 1297, 1188, 772, 707, 640, 616, 550	4.55(1H,br), 6.89-7.60(15H,m), 7.77(1H,s)	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S (407.497)	H 4.20, C 73.69, N 10.31 H 4.47, C 73.83, N 10.00
48	淡黄色結晶	71		H	235-236 (dec) (E-DMF)	418(M ⁺), 174, 130, 78	3050, 2950, 2760, 2195, 1770, 1710, 1590, 1510, 1390, 1350, 1250, 1170, 1120, 720	3.90-4.50(4H,m), 7.04(2H,d,J=8.5Hz), 7.53(2H,d,J=8.5Hz), 7.60(1H,s), 7.88(4H,s) ±4	C ₂₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S (418.433)	H 3.37, C 60.28, N 13.39 H 3.62, C 60.27, N 13.10
49	微黄色結晶	70		H	200-201.5 (E-DMF)	408(M ⁺), 375, 280, 242, 147, 91	3060, 2930, 2750, 2190, 1730, 1640, 1600, 1455, 1430, 1350, 1295, 1245, 1195, 1180, 1000, 760, 715, 545	4.71(2H,s), 7.18-7.80(8H,m), 7.80-8.10(2H,m) ±4	C ₁₉ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ·2/3C ₃ H ₇ NO (457.26)	H 3.67, C 55.16, N 14.30 H 3.75, C 55.46, N 14.00
50	淡黄色結晶	79		H	>300 (DMF)	365(M ⁺), 272, 270, 234, 202, 178	3040, 2930, 2760, 2220, 1736, 1617, 1590, 1357, 1298, 1181, 1094, 838, 734, 538	3.92(1H,br), 7.20-7.87(10H,m), 7.83(1H,s)	C ₁₉ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S (365.844)	H 3.31, C 62.38, N 11.49 H 3.53, C 62.48, N 11.46
51	黄色アモルファス	18 ±1		Me	69-71	363(M ⁺), 164	3070, 2950, 2200, 1722, 1600, 1515, 1342, 1250, 1178, 1020, 836, 754, 700, 540	2.67(3H,s), 3.06(2H,t,J=6Hz), 3.86(1H,br), 4.28(2H,t,J=6Hz), 7.06(2H,d,J=9Hz), 7.30(5H,s), 7.46(2H,d,J=9Hz)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ·1/4H ₂ O (367.945)	H 4.79, C 65.29, N 11.42 H 4.86, C 65.47, N 11.02
52	黄色結晶	91		H	275-280 (dec) (E-DMF)	399(M ⁺), 304, 259, 227	3050, 2940, 2770, 2220, 1740, 1620, 1600, 1323, 1300, 1180, 1121, 1070, 838, 727, 526	4.40(1H,br), 7.45(2H,s), 7.50-7.90(8H,m), 7.83(1H,s)	C ₂₀ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂ S (399.393)	H 3.03, C 60.15, N 10.52 H 3.25, C 60.28, N 10.63

(続き)

実施例No.	性状	収率(%)	R	R'	融点(°C) (再結晶溶媒)	EI-MS(m/z)	IR(KBr, cm ⁻¹)	NMR(DMSO-d ₆ , δ, ppm)	分子式 (分子量)	元素分析(%)	Calcd. Found
53	淡黄色 結晶	94		H	201-202.5 (E-DMF)	335(M ⁺), 245, 177, 149, 121	3030, 2920, 2770, 2210, 2200, 1720, 1630, 1612, 1491, 1424, 1357, 1300, 1226, 1023, 786, 740, 723, 525	5.18(2H,s), 5.70(1H,br), 7.02- 7.65(9H,m), 7.80(1H,s)	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (335.387)	H 3.91, C 64.46, N 12.53 H 4.09, C 64.35, N 12.37	
54	黄色 結晶	73		H	282-283 (E-DMF)	351(M ⁺), 260, 165, 121, 91, 65	3060, 2960, 2790, 2200, 1700, 1592, 1577, 1541, 1494, 1408, 1358, 1300, 1254, 1192, 1089, 832, 814, 723, 589, 570, 554, 525, 437	3.60(1H,br), 4.32(2H,s), 7.15- 7.58(9H,m), 7.77(1H,s)	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (351.454)	H 3.73, C 61.52, N 11.96 H 3.97, C 61.53, N 12.04	
55	濃黄色 結晶	86		H	>300 (E-DMF)	345(M ⁺), 251, 178	3090, 2200, 1720, 1569, 1519, 1352, 1300, 1178, 978, 826, 730, 550	2.32(3H,s), 5.13(1H,s), 7.10- 7.73(11H,m) ^{2a}	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (345.426)	H 4.38, C 69.54, N 12.16 H 4.66, C 70.12, N 11.48	
56	褐色 結晶	69		H	206.5-208.5 (E-DMF)	383(M ⁺), 244, 149, 139	3060, 2950, 2760, 2180, 1727, 1587, 1510, 1262, 1179, 1018, 826, 797, 723, 540	3.08(2H,t,J=6.8Hz), 4.30(2H,t,J=5.8Hz), 4.30(1H,br), 7.13(2H,d,J=9Hz), 7.38(4H,s), 7.62(2H,d,J=9Hz), 7.83(1H,s)	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S (383.859)	H 3.68, C 59.45, N 10.95 H 3.87, C 59.67, N 10.55	
57	黄色 結晶	79		H	190-191 (E)	369(M ⁺), 185, 183, 91	3175, 3100, 3080, 3040, 2950, 2770, 2200, 1740, 1593, 1585, 1487, 1460, 1350, 1294, 1252, 1220, 1179, 1027, 935, 750, 742, 721, 550	3.80-5.80(1H,br), 5.26(2H,s), 7.10-7.70(8H,m), 7.91(1H,s)	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S (369.832)	H 3.27, C 58.46, N 11.36 H 3.49, C 58.35, N 10.98	
58	黄白色 結晶	64		H	212-214 (E-DMF)	333(M ⁺), 242, 147, 91	3110, 3060, 3030, 2960, 2775, 2200, 1505, 1600, 1588, 1352, 1299, 1251, 1198, 1175, 760, 728, 700	2.92(4H,s), 7.00-7.70(9H,m), 7.82(1H,s)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (333.415)	H 4.53, C 68.45, N 12.60 H 4.72, C 68.70, N 12.37	
59	黄色 結晶	45		H	247-248 (E-DMF)	331(M ⁺), 236, 203, 147, 103	3120, 3078, 3055, 3024, 2966, 2790, 2200, 1729, 1705, 1609, 1590, 1355, 1314, 1294, 1265, 1245, 1225, 1200, 1165, 960, 788, 755, 720, 689, 528	5.30-6.40(1H,br), 7.10- 8.00(12H,m)	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S (331.399)	H 3.95, C 68.86, N 12.68 H 4.24, C 68.90, N 12.27	
60	黄褐色 結晶	80		H	227-228 (dec) (E-A)	363(M ⁺), 177, 91	3060, 3040, 2950, 2775, 2195, 1730, 1685, 1590, 1505, 1310, 1270, 1230, 1095, 995, 730	2.22, 2.39(each 3H,s), 5.19(2H,s), 7.07(1H,s), 7.19(1H,s), 7.23- 7.65(5H,m), 7.86(1H,s)	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ S (363.441)	H 4.71, C 66.10, N 11.56 H 4.97, C 66.34, N 11.34	
61	黄褐色 結晶	83±2		Me	203-204 (E-DMF)	375(M ⁺), 280, 266, 250, 232, 221, 210, 166	3060, 3020, 2930, 2827, 2765, 2189, 1716, 1592, 1519, 1334, 1250, 1216, 1173, 1027, 968, 833, 563, 539	2.71(3H,s), 3.78(3H,s), 6.75- 7.85(10H,m)	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S · 1/3H ₂ O (381.457)	H 4.67, C 66.12, N 11.02 H 4.92, C 66.22, N 10.80	

実施例 6 2

2 - (N-シアノイミノ) - 5 - { (E) - 4 - スチリルベンジリデン } チア
ゾリジン - 4 - オン カリウム塩 (実施例 1 の化合物のカリウム塩) の製造

粗カリウム塩 18.98g を 65% イソプロパノールで再結晶した。10.87g の標題化合物を得た。黄色粉末

融点: >300°C (65% イソプロパノール)

IR: 3025, 2180, 1750, 1590, 1490, 1420, 1340, 1290, 1205, 1180, 960, 820, 745, 540 (KBr, cm^{-1})

NMR: $\delta = 7.25-7.55(6\text{H}, \text{m}), 7.55-7.85(6\text{H}, \text{m})(\text{ppm})(\text{DMSO-d}_6)$

次に、薬理試験の結果を示す。

実施例 6 3

フルクトース負荷高脂血ラット (高トリグリセライド血症モデル) に対する作用

日薬理誌92巻 175-180頁(1988)に記載の方法を参考に、SDラットを体重層化法で群分けし、飲水の代わりに 75% フルクトース水溶液を 1 週間自由摂取させ、高トリグリセライド血症モデルを作成した。薬物は、3% アラビアゴム水溶液に懸濁し、このフルクトース摂取期間中 1 日 1 回 7 日間、30mg/kg の用量で経口投与した。対照群及び、正常群には 3% アラビアゴム水溶液を投与した。最終投与 2 時間後に、エーテル麻酔下、腹部大動脈より採血し、血清中のトリグリセライド値、総コレステロール値を測定した。正常群のラットには通常の水を自由摂取させた。

得られた結果を表 2 に示す。尚、低下率 (%) は下式より求めた。

$$\left[1 - \frac{(\text{各薬物投与群の血清トリグリセライド値})}{(\text{対照群の血清トリグリセライド値})} \right] \times 100$$

このフルクトース負荷高脂血ラットは、高トリグリセライド血症の評価モデルとして汎用されている。この結果により、本発明化合物の血清トリグリセライド低下作用が示された。

表 2. フルクトース負荷高脂血ラット（高トリグリセライド血症モデル）におけるトリグリセライド低下作用

化合物	トリグリセライド 低下率(%)	化合物	トリグリセライド 低下率(%)
実施例 1	47	実施例20	54
実施例 2	67	実施例21	48
実施例 3	64	実施例22	65
実施例 4	42	実施例26	46
実施例 6	84	実施例28	36
実施例 7	60	実施例32	47
実施例 8	47	実施例34	71
実施例 9	49	実施例37	41
実施例10	39	実施例39	57
実施例11	62	実施例40	42
実施例12	59	実施例43	67
実施例13	55	実施例45	43
実施例14	36	実施例47	69
実施例15	47	実施例49	39
実施例16	54	実施例51	67
実施例17	37	実施例52	44
実施例19	38		

(経口投与 30mg/kg)

実施例 6 4

コレステロール負荷ハムスター（高コレステロール血症モデル）に対する作用

薬理と治療 23 巻 (suppl 4) s1047-1053頁(1995)に記載の方法を参考に、雄性Syrianハムスターを1%コレステロールと10% ココナツ油(W/W) 添加飼料で3週間飼育し、高コレステロール血症モデルを作成した。薬物投与開始前に、エーテル麻酔下、眼窩静脈叢より採血し、血清総コレステロール値を測定してその値が均等になるよう群分けした。正常群は普通食で飼育した。その後化合物No. 1及びベザフィブラートを1日1回15（実施例1の化合物のみ）、30, 60, 120mg/kg の用量で7日間強制経口投与した。なお、その間もコレステロール負荷を継続した。最終投与4時間後、心臓穿刺により採血を行い、得た血清の総コレステロール値とトリグリセライド値を酵素法で測定した。

得られた結果を表3に示す。尚、総コレステロール及びトリグリセライドの低下率(%)は下式より求めた(但し、負の値は増加率を表す)。

$$\left[1 - \frac{(\text{各薬物投与群の値})}{(\text{対照群の値})} \right] \times 100$$

この結果により、本発明化合物が血清コレステロール及びトリグリセライド低下作用を有し、ベザフィブラートよりも強力であることが示された。

表3. コレステロール負荷高脂血ハムスターにおける脂質低下作用

投与量	薬物	ベザフィブラート		実施例1の化合物	
	作用	総コレステロール 低下率(%)	トリグリセライド 低下率(%)	総コレステロール 低下率(%)	トリグリセライド 低下率(%)
15mg/kg		-	-	26	60
30mg/kg		-5	-21	25	62
60mg/kg		-0	-18	29	69
120mg/kg		20	16	41	80

実施例65

コレステロール負荷ハムスター(高コレステロール血症モデル)に対する作用
さらに強い活性を有する化合物を見いだすため、用量を15mg/kgとし、実施例64と同様にして、本発明化合物の作用を測定した。

その結果を表4に示す。尚、低下率(%)は下式より求めた。

$$\left[1 - \frac{(\text{各薬物投与群の値})}{(\text{対照群の値})} \right] \times 100$$

表4. コレステロール負荷高脂血ハムスターにおける脂質低下作用

実施例	総コレステロール 低下率(%)	トリグリセライド 低下率(%)
2	27	57
3	16	17
7	18	12
9	15	15
14	11	24
15	32	61

(経口投与 15mg/kg)

次に、安全性の結果を示す。

実施例 6 6

単回投与におけるマウスの急性毒性試験

マウスに2000mg/kg の本発明化合物（実施例 1 及び 10 の化合物）を単回強制経口投与した後、2 週間の一般症状観察を行った。その結果、いずれの化合物も 3 例中 3 例とも生存した。

実施例 6 7

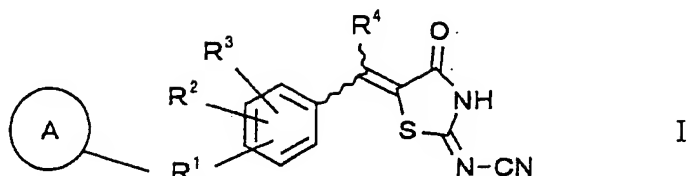
突然変異誘発性試験

突然変異誘発性の有無を検討するために、実施例 1 の化合物について、ネズミチフス菌TA100 及びTA98を用いた復帰突然変異試験を行った。

実施例 1 の化合物の処理群において、直接法(-s9mix)並びに代謝活性化法(+s9 mix)のいずれの菌株とも、明確な復帰突然変異コロニー数の増加は観察されず、遺伝子突然変異誘発性は陰性であった。

請求の範囲

1. 下記一般式 I、



〔式中、A環は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、R₅ O-基（ここでR₅は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）及びハロゲンで置換してもよいベンゼン環、縮合環または複素環を表し；R₁は単結合、酸素原子、硫黄原子、メチン、フェニル基で置換してもよい直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基、R₆-X（ここでR₆は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子を表す。）、X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、X-R₆-X（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、R₆-X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、-C(=O)-NR₇-或いは-NR₇-C(=O)-（ここでR₇は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表し；R₂、R₃は同一又は異なって水素原子、炭素数1～4のアルキル基、R₅ O-基（R₅は水素原子、炭素数1～4のアルキル基又はアラルキル基を表す。）又はハロゲン原子を表し；R₄は水素原子、炭素数1～4のアルキル基を表す。〕で示される2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

2. A環が直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、R₅ O-基（ここでR₅は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）及びハロゲンで置換してもよいベンゼン、ベンゾジオキサール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、フルオレン、インダン、インドリン、ピリジンである請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

3. A環が直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、R₅ O-基（ここでR₅は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）

及びハロゲンで置換してもよいベンゼン環である請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

4. R_1 がメチン或いはフェニル基で置換してもよい直鎖又は分岐した炭素数1~4のアルキレン基及びアルケニレン基である請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

5. R_1 が酸素原子または硫黄原子である請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

6. R_1 が単結合である請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

7. R_1 が R_6-X (ここで R_6 は直鎖又は分岐した炭素数1~4のアルキレン基及びアルケニレン基を示し、 X は酸素原子、硫黄原子を表す。)、 $X-R_6$ (R_6 、 X は前記と同じものを表す。)、 $X-R_6-X$ (R_6 、 X は前記と同じものを表す。) 又は R_6-X-R_6 (R_6 、 X は前記と同じものを表す。) である請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

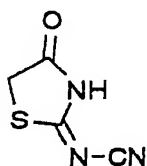
8. R_1 が $-C(=O)-NR_7$ - または $-NR_7-C(=O)-$ (ここで R_7 は水素原子又は炭素数1~4のアルキル基を表す。) である請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

9. 請求項1で表される化合物が2-(N-シアノイミノ)-5-[(E)-4-スチリルベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[(E)-4-(α -メチルスチリル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[4-(ベンジロキシメチル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[(E)-4-(β -メチルスチリル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジリデン]チア

ギリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[4-(4-クロロフェ
 ノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-
 5-(4-フェニルチオベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(N-シ
 アノイミノ)-5-[(E)-4-(2-フルオロスチリル)ベンジリデン]チ
 アゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[4-(2,5-ジメ
 チルフェノキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイ
 ミノ)-5-(4-フェネチルオキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、
 2-(N-シアノイミノ)-5-[4-(2-フェニルプロポキシ)ベンジリデ
 ン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-(3-フェネチ
 ルオキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-
 5-(4-ベンジロキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(N-シ
 アノイミノ)-5-[4-(5-クロロベンゾフラン-2-イル)ベンジリデン
]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[(E)-4-
 (4-メトキシスチリル)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-
 シアノイミノ)-5-(3-フェノキシベンジリデン)チアゾリジン-4-オン
 、2-(N-シアノイミノ)-5-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-
 イルメトキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミ
 ノ)-5-[4-(4-メチルベンジロキシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4
 -オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[4-(4-クロロベンジロキシ)ベ
 ンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[3-
 メトキシ-(E)-4-スチリルベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-
 (N-シアノイミノ)-5-(2-フェネチルオキシベンジリデン)チアゾリジ
 ン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-(4-フェノキシベンジリデン
)チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-[3-(ベンジロ
 キシ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5
 -[4-(ベンジルチオ)ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-
 シアノイミノ)-5-(4-フェネチルベンジリデン)チアゾリジン-4-オン
 、2-(N-シアノイミノ)-5-[4-[2-(4-クロロフェニル)エトキ
 シ]ベンジリデン]チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-

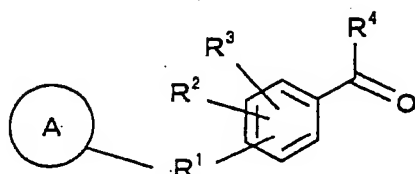
〔1-〔(E)-4-(4-メトキシチリル)フェニル〕エチリデン〕チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-(4-ベンジロキシ-2,5-ジメチルベンジリデン)チアゾリジン-4-オン、2-(N-シアノイミノ)-5-〔(E)-3-スチリルベンジリデン〕チアゾリジン-4-オンから選択されたいずれかである請求項1記載の2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体、その溶媒和物及びその薬学的に許容しうる塩。

10. 式II、



II

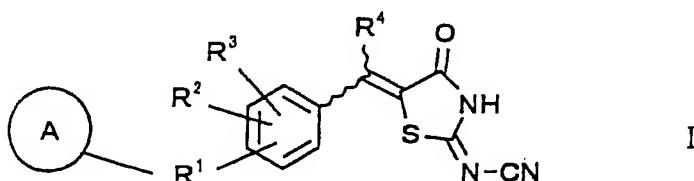
で示される2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オンまたはその塩と、
式III、



III

〔式中、A環は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン化アルキル基、R₅-O-基（ここでR₅は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）及びハロゲンで置換してもよいベンゼン環、縮合環または複素環を表し；R₁は単結合、酸素原子、硫黄原子、メチン、フェニル基で置換してもよい直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基、R₆-X（ここでR₆は直鎖又は分岐した炭素数1～4のアルキレン基及びアルケニレン基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子を表す。）、X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、X-R₆-X（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、R₆-X-R₆（R₆、Xは前記と同じものを表す。）、-C(=O)-NR₇-或いは-NR₇-C(=O)-（ここでR₇は水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）を表し；R₂、R₃は同一又は異なって水素原子、炭素数1～4のアルキル基、

R₃: O-基 (R₃ は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基又はアラルキル基を表す。) 又はハロゲン原子を表し; R₄ は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル基を表す。) で示されるアルデヒドまたはケトンとを反応させることを特徴とする、式 I、



[式中、A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ は上記と同じ。
] で示される 2-(N-シアノイミノ)チアゾリジン-4-オン誘導体またはその塩の製造法。

11. 請求項 1～10 のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する高脂血症治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/06352

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D277/38, 277/64, 277/66, 277/68, 277/70, 277/82, 417/10, 417/12
A61K31/425, 31/427, 31/428, 31/4439, A61P3/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D277/38, 277/64-277/82, 417/10, 417/12
A61K31/425-31/428, 31/4439, A61P3/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 697410, A1 (Fujimoto Pharmaceutical Co., Ltd), 21 February, 1996 (21.02.96), & JP, 8-41040, & US, 5750712, A	1-11
A	JP, 8-92249, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 09 April, 1996 (09.04.96) (Family: none)	1-11
A	JP, 8-157461, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 18 June, 1996 (18.06.96) (Family: none)	1-11
PX	JP, 2000-26438, A (Fujimoto Brothers Co., Ltd.), 25 January, 2000 (25.01.00), Full text (Family: none)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 January, 2000 (26.01.00)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2000 (08.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D277/38, 277/64, 277/66, 277/68, 277/70, 277/82, 417/10, 417/12
A61K31/425, 31/427, 31/428, 31/4439, A61P3/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D277/38, 277/64-277/82, 417/10, 417/12
A61K31/425-31/428, 31/4439, A61P3/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 697410, A1 (Fujimoto Pharmaceutical Co., Ltd), 21. 2月. 1996 (21. 02. 96), & JP, 8-41040, & US, 5750712, A	1-11
A	JP, 8-92249, A (三共株式会社), 9. 4月. 1996 (09. 04. 96), (ファミリーなし)	1-11
A	JP, 8-157461, A (三共株式会社), 18. 6月. 1996 (18. 06. 96), (ファミリーなし)	1-11
PX	JP, 2000-26438, A (株式会社フジモト・ブラザーズ), 25. 1月. 2000 (25. 01. 00), 全文参照 (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 01. 00

国際調査報告の発送日

08.02.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一 印

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.